

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-192108

(43)Date of publication of application : 12.07.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/70

A61K 9/08

A61K 47/20

(21)Application number : 04-359257

(71)Applicant : KANEBO LTD

(22)Date of filing : 25.12.1992

(72)Inventor : YOMODA SATOSHI

YONEDA YUKARI

KOBAYASHI SHUZO

(54) CALCIUM GLUCONATE ORAL SOLUTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a calcium gluconate oral solution, comprising aminoethylsulfonic acid which is a calcium absorbefacient and useful for supplying calcium without forming a precipitate (crystal) even by preservation.

CONSTITUTION: This oral solution comprises 0.3-0.5wt./vol.% citric acid, 0.2-0.3 wt./vol.% tartaric acid, 10-30wt./vol.% sugaralcohol (preferably D-sorbitol), 0.1-2.5wt./vol.% aminoethylsulfonic acid and 3-10wt./vol.% calcium gluconate. Thereby, the oral solution, comprising the calcium gluconate at a higher concentration than the solubility (about 3.5%) of the calcium gluconate in water and aminoethylsulfonic acid and excellent in preservation stability, can be obtained by blending the citric acid, tartaric acid and sugaralcohol therewith without blending common salt or benzoic acid.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-192108

(43) 公開日 平成6年(1994)7月12日

| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|----------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/70 | A D D | 8314-4 C | | |
| 9/08 | E | 7329-4 C | | |
| | C | 7329-4 C | | |
| 47/20 | E | 7433-4 C | | |

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 7 頁)

| | | | |
|-----------|------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平4-359257 | (71) 出願人 | 000000952 鐘紡株式会社 東京都墨田区墨田五丁目17番4号 |
| (22) 出願日 | 平成4年(1992)12月25日 | (72) 発明者 | 与茂田 敏 兵庫県神戸市灘区深田町1丁目1番11号ハ ニー・ビー・ガーデン301 |
| | | (72) 発明者 | 米田 ゆかり 大阪府大阪市淀川区新高2丁目4番25- 844号 |
| | | (72) 発明者 | 小林 修三 大阪府東大阪市本町1番11号 |

(54) 【発明の名称】 グルコン酸カルシウム経口液剤

(57) 【要約】

【構成】 クエン酸、酒石酸、糖アルコール、アミノエチルスルホン酸およびグルコン酸カルシウムを含有する経口液剤。

【効果】 本発明の経口液剤は、カルシウム吸収促進剤であるアミノエチルスルホン酸を含有し、長期間保存してもグルコン酸カルシウムの沈澱が生じることなく保存安定性に優れ、かつ、味及び服用感も良いので、カルシウムの補給のための経口液剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 クエン酸、酒石酸、糖アルコール、アミノエチルスルホン酸およびグルコン酸カルシウムを含有することを特徴とする経口液剤。

【請求項2】 クエン酸0.3～0.5w/v%、酒石酸0.2～0.3w/v%、糖アルコール10～30w/v%、アミノエチルスルホン酸0.1～2.5w/v%およびグルコン酸カルシウム3～10w/v%を含有することを特徴とする経口液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、グルコン酸カルシウム経口液剤に関する。更に詳しくは、カルシウム吸収促進剤としてのアミノエチルスルホン酸を含有し、長期間保存してもグルコン酸カルシウムの沈殿が生成しない保存安定性に優れたグルコン酸カルシウム経口液剤に関する。

【0002】

【従来の技術】カルシウムは、体内において血液凝固、神経筋興奮、酵素活性、骨形成などの生理的に重要な作用を営んでおり、生体にとって最も重要な無機成分の一つである。しかしながら日本人の食生活ではカルシウムは不足しがちであるので（食品衛生研究、39巻、3号、23頁、1989年）、何らかの形で吸収性の良いカルシウムを補給することが望まれている。

【0003】かかるカルシウム不足を改善するために、カルシウム化合物を含有する種々の固形製剤が上市されているが、服用量が多く、不快な味があり、また吸収性が悪いなどの欠点がある。

【0004】そこで、経口吸収性を改善し、服用し易くするために液剤化も行われており、その有効成分として電解カルシウム、ボレイ抽出液あるいはグルコン酸カルシウムが使用されている。このうち、グルコン酸カルシウムは他のカルシウム化合物よりも不快な味が少ない点で優れているが、グルコン酸カルシウムの水に対する溶解度が3.5%程度であるので、少ない服用容量でカルシウムの必要量を補給するにはグルコン酸カルシウムを高い濃度に可溶化する工夫と、吸収性向上の工夫が望まれる。

【0005】カルシウムの吸収促進剤としては、アミノエチルスルホン酸が知られているが（生化学、27巻、269頁、1955年）、高含量のグルコン酸カルシウムを配合した液剤は保存によりグルコン酸カルシウムの沈殿生成が問題になる。

【0006】一方、グルコン酸カルシウムの可溶化については、注射剤に糖酸カルシウムの添加が認められているが（第8改正日本薬局方解説書、C-632頁、日本公定書出版、1971年）、糖酸カルシウムはそれ自体溶解性が良好ではなく高濃度の経口液剤の製造には適さない。また、糖酸カルシウムはカルシウム塩であるの

2

で、品質管理時のグルコン酸カルシウムの定量に影響を及ぼし、好ましいものではない。

【0007】その他、グルコン酸カルシウムの可溶化または安定化について、注射剤に糖アルコール（ケミカルアブストラクト、97巻、168948s、1982年）、食塩（ケミカルアブストラクト、102巻、209477e、1985年）の配合が有効であると提案されている。

【0008】そして、特開平1-268638号には、さらに安息香酸がグルコン酸カルシウム溶液の安定化に有効であるとして、グルコン酸カルシウム、クエン酸等の有機酸、ソルビット（ソルビトール）、食塩および安息香酸を含有するカルシウム経口液剤が開示されている。

【0009】しかしながら、クエン酸、ソルビトール、食塩および安息香酸のすべてを含有する経口液剤であっても、グルコン酸カルシウムの濃度が高いと、必ずしも安定ではなく、長期に静置保存しただけで沈殿（結晶）が生成したり、あるいは容器のキャップ付近に付着し乾燥したグルコン酸カルシウム結晶が溶液内に落下混入したときに、これが種結晶となって結晶が成長するという問題（後記試験例参照）があり、保存安定性の点で改良の余地がある。しかも、特開平1-268638号に開示された経口液剤は、カルシウム吸収促進剤のアミノエチルスルホン酸を含有するものではない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、カルシウム吸収促進剤であるアミノエチルスルホン酸を含有し、保存によっても沈殿（結晶）の生成しない安定なグルコン酸カルシウム経口液剤を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】検討の結果、本発明者等は、クエン酸、酒石酸および糖アルコールを配合すると、食塩あるいは安息香酸を配合しなくとも、グルコン酸カルシウムの水に対する溶解度（約3.5%）以上の高濃度のグルコン酸カルシウムとアミノエチルスルホン酸とを含有する経口液剤が得られ、しかもこの経口液剤は保存安定性に優れたことを見出し、本発明を完成した。

【0012】本発明に使用し得る糖アルコールにはソルビトール、マンニトール、キシリトールおよびマルチトールが挙げられ、それらの中でも、特にD-ソルビトールが好ましい。これら糖アルコールは、単独あるいは2種類以上を組み合わせ使用することができる。

【0013】本発明の経口液剤は、精製水にクエン酸、酒石酸、糖アルコール、アミノエチルスルホン酸、およびグルコン酸カルシウムを加熱溶解の後、必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム等のpH調整剤で好ましくはpHを3～5に調整して製造される。

【0014】本発明の経口液剤にはクエン酸および酒石酸を使用する。特に、経口液剤全量に対しクエン酸を

0.3~0.5w/v%と酒石酸を0.2~0.3w/v%とを配合した液剤は、グルコン酸ナトリウムの濃度が7~10w/v%となっても保存安定性に優れ、好ましい。

【0015】糖アルコールの配合量は、保存性および味の点から経口液剤全量に対し10w/v%以上が好ましく、30w/v%を越えて使用すると液剤の粘度が高くなり過ぎるので10~30w/v%が好適である。

【0016】アミノエチルスルホン酸の配合量は通常、本発明の経口液剤全量に対し0.1~2.5w/v%である。

【0017】グルコン酸カルシウムの配合量は、高濃度の経口液剤を得るためには経口液剤全量に対し通常、3~10w/v%である。

【0018】なお、本発明の経口液剤には、さらに、カルシウムの吸収促進に有効なアミノ酸（例えばグリシン、リジン、アルギニン）、カルシウム吸収促進ペプチド（例えば、カゼインホスホペプチド）、各種ビタミン（例えば、塩酸チアミン、塩酸ピリドキシン）、調味剤（例えば、L-アスパラギン酸）、甘味料（例えば、白糖、D-キシロース）、防腐剤（例えば、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸ブチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、パラヒドロキシ安息香酸イソブチル、パラヒドロキシ安息香酸イソプロピル）、天然または人造フレーバー（例えば、フルーツフレーバー、バニリン）、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）等の添加剤を配合することもできる。

【0019】

【発明の効果】本発明の経口液剤は、カルシウム吸収促進剤であるアミノエチルスルホン酸を含有し、長期間保

存してもグルコン酸カルシウムの沈澱が生じることなく保存安定性に優れ（後記試験例参照）、かつ味及び服用感も良いので、カルシウムの補給のための経口液剤として有用である。

【0020】以下、本発明の効果を試験例を挙げて説明する。

【0021】試験例1 グルコン酸カルシウム（含量8w/v%）経口液剤の保存安定性の試験

1. 試験液剤

実施例1~9の液剤及び比較例1~2の液剤

2. 試験方法

各試験液剤を、4℃あるいは40℃で1ヶ月静置し、沈澱の析出状態を肉眼観察すると共に液中のグルコン酸カルシウムの濃度の定量を行うことにより、保存安定性を試験した。また、保存中に容器のキャップ付近に付着したグルコン酸カルシウムの結晶が溶液内に混入された場合を想定し、上記と同様に調製した試験液剤にグルコン酸カルシウムの結晶約5mgを添加し（種結晶の添加）、上記と同様の条件で保存の後、結晶の成長状態を肉眼観察すると共に、その上清についてグルコン酸カルシウムの濃度を定量して保存安定性を試験した。

【0022】グルコン酸カルシウムの濃度の定量は、第12改正日本薬局方グルコン酸カルシウム定量法に準じて実施し、調製直後の試験液剤中のグルコン酸カルシウムの濃度に対する1ヶ月保存の後の濃度の比（残存率%）を計算した。

3. 試験結果

結果を表1に示す。

【0023】

【表1】

| 試験液剤 | グルコン酸カルシウム残存率(%) | | | |
|---------|------------------|--------|-------------|--------|
| | 種結晶無添加で静置保存 | | 種結晶を添加し静置保存 | |
| | 4℃で保存 | 40℃で保存 | 4℃で保存 | 40℃で保存 |
| 実施例1の液剤 | 99.7 | 100.0 | 99.4 | 99.4 |
| 実施例2の液剤 | 100.0 | 100.1 | 100.0 | 97.4 |
| 実施例3の液剤 | 101.1 | 99.7 | 100.5 | 96.4 |
| 実施例4の液剤 | 99.6 | 99.3 | 99.6 | 98.5 |
| 実施例5の液剤 | 100.1 | 100.1 | 99.6 | 98.8 |
| 実施例6の液剤 | 99.5 | 100.8 | 100.0 | 95.1 |
| 実施例7の液剤 | 99.9 | 99.6 | 99.6 | 99.6 |
| 実施例8の液剤 | 99.6 | 99.3 | 99.3 | 99.1 |
| 実施例9の液剤 | 100.7 | 100.0 | 99.7 | 95.1 |
| 比較例1の液剤 | 100.3 | 100.0 | 92.6* | 98.4 |
| 比較例2の液剤 | 99.7 | 86.1* | 98.9 | 85.2* |

*) 肉眼で顕著な結晶析出が認められた。

表1に示す通り、本発明の経口液剤（実施例1～9の液剤）を4℃または40℃で静置保存（種結晶添加なし）しても全く沈殿の生成は認められず、またグルコン酸カルシウムの残存率の低下は認められなかった。これに対し、比較例2の液剤では、40℃の保存で顕著な沈殿（結晶）の生成とグルコン酸カルシウムの残存率の低下が認められた。

【0024】一方、種結晶を添加した場合は、本発明の経口液剤では結晶の成長は認められずグルコン酸カルシウム残存率の低下は認められないか認められても微量であったが、比較例1の製剤では4℃の保存で、比較例2の液剤では40℃の保存で、顕著な結晶の成長が認められ、グルコン酸カルシウム残存率の低下が認められた。

【0025】試験例2 グルコン酸カルシウム（含量10w/v%）経口液剤の保存安定性の試験

1. 試験液剤

*

| 試験液剤 | グルコン酸カルシウム残存率 (%) | | | |
|----------|-------------------|--------|-------------|--------|
| | 種結晶無添加で静置保存 | | 種結晶を添加し静置保存 | |
| | 4℃で保存 | 40℃で保存 | 4℃で保存 | 40℃で保存 |
| 実施例10の液剤 | 99.8 | 100.2 | 98.7 | 97.6 |
| 比較例3の液剤 | 100.1 | 100.2 | 91.4* | 96.6 |

*）肉眼で顕著な結晶析出が認められた。

【0028】

【実施例】以下に実施例および比較例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例1～9

a) 処方：実施例1～5の処方を表3に、実施例6～9※

実施例1～5の処方

| 成分 | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| グルコン酸カルシウム | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| アミノエチルスルホン酸 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 |
| 酒石酸 | 2.0 | 2.5 | 3.0 | 2.0 | 2.5 |
| クエン酸 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 4.0 |
| D-ソルビトール | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| 精製白糖 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| バビロシ安息香酸ナトリウム | 0.14 | 0.14 | 0.14 | 0.14 | 0.14 |
| L-アスパラギン酸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |

【0030】

【表4】

*実施例10の液剤及び比較例3の液剤

2. 試験方法

試験例2と同様にして試験した。但し、各試験液剤の保存期間は2週間である。

3. 試験結果

結果を表2に示す。

【0026】本発明の経口液剤ではグルコン酸カルシウムの種結晶の有無に拘らず沈殿の生成は認められず、またグルコン酸カルシウムの残存率の低下は認められなかった。これに対し、比較例3の液剤では種結晶の無い場合は、安定であったが、種結晶が存在すると4℃の保存で顕著な結晶の成長が認められ、グルコン酸カルシウムの残存率が低下した。

【0027】

【表2】

※の処方を表4に示す。各処方とも、各成分の単位は、液剤1リットル中の重量（g）を示す。

【0029】

【表3】

7
実施例6～9の処方

8

| 成分 | 実施例 6 | 実施例 7 | 実施例 8 | 実施例 9 |
|----------------|----------|----------|----------|----------|
| グルコン酸カルシウム | 80 | 80 | 80 | 80 |
| アミノエチルスルホン酸 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 |
| 酒石酸 | 3.0 | 2.0 | 2.5 | 3.0 |
| クエン酸 | 4.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| D-ソルビトール | 200 | 200 | 200 | 200 |
| 精製白糖 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| パラヒドロキシ安息香酸ブチル | 0.14 | 0.14 | 0.14 | 0.14 |
| L-アスパラギン酸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |

b) 製造方法：約90℃に加熱した精製水約0.6リットルに表3または表4の処方量の酒石酸、クエン酸、D-ソルビトールおよび精製白糖を加えて溶解した。さらにグルコン酸カルシウム、アミノエチルスルホン酸、L-アスパラギン酸およびパラヒドロキシ安息香酸ブチルを加えて溶解させ、放冷後、塩酸あるいは水酸化ナトリウムでpHを4.0に調整し、精製水で全量を1リットルとする。

*ルとしたのち濾過してそれぞれグルコン酸カルシウムを8w/v%含有する本発明の経口液剤を得た。

実施例10

a) 処方：

【0031】

【表5】

| 成分 | 液剤1リットル中の配合量 (g) |
|----------------|------------------|
| グルコン酸カルシウム | 100 |
| アミノエチルスルホン酸 | 4.5 |
| 酒石酸 | 3.0 |
| クエン酸 | 3.0 |
| D-ソルビトール | 200 |
| パラヒドロキシ安息香酸ブチル | 0.14 |

b) 製造方法：約90℃に加熱した精製水約0.6リットルに処方量の酒石酸、クエン酸およびD-ソルビトールを加えて溶解した。さらにグルコン酸カルシウム、アミノエチルスルホン酸およびパラヒドロキシ安息香酸ブチルを加えて溶解させ、精製水で全量を1リットルとしたのち濾過してグルコン酸カルシウム10w/v%を含有する本発明の経口液剤 (pH4.0) を得た。

有する本発明の経口液剤 (pH4.0) を得た。

実施例11

a) 処方：

【0032】

【表6】

| 9 | 10 |
|-------------------------------------|-----------------|
| 成分 | 液剤1リットル中の配合量(g) |
| グルコン酸カルシウム | 80 |
| アミノエチルスルホン酸 | 4.5 |
| 酒石酸 | 2.0 |
| クエン酸 | 3.0 |
| D-ソルビトール | 200 |
| 精製白糖 | 20 |
| L-アスパラギン酸 | 0.2 |
| ポリエチレングリコール 400 | 1.0 |
| パラヒドロキシ安息香酸ブチル | 0.14 |
| フルーツフレーバー (ミックスフルーツエッセンス M-1101-C*) | 0.1 |

* 高砂香料工業株式会社製

b) 製造方法：約90℃に加熱した精製水約0.6リットルに処方量の酒石酸、クエン酸、D-ソルビトールおよび精製白糖を加えて溶解した。次いでグルコン酸カルシウム、アミノエチルスルホン酸、L-アスパラギン酸を加えて溶解し、ポリエチレングリコール400に溶解させたパラヒドロキシ安息香酸ブチルを加えた。溶液を放冷の後、フルーツフレーバーを加え精製水で全量を1リットルとしたのち濾過してグルコン酸カルシウム8w/v%を含有する本発明の経口液剤(pH4.0)を得*

*た。

【0033】比較例1～2

特開平1-268638の記載に準じて、比較例1～2のグルコン酸カルシウム8w/v%を含有する液剤を調製した。

a) 処方：

【0034】

【表7】

比較例1～2の処方(液剤1リットル中の重量(g)を示す)

| 成分 | 比較例1 | 比較例2 |
|-----------------|------|------|
| グルコン酸カルシウム | 80 | 80 |
| 安息香酸 | 0.1 | 0.1 |
| ポリエチレングリコール 400 | 5.0 | 5.0 |
| 酒石酸 | 0 | 5.0 |
| クエン酸 | 5.0 | 0 |
| D-ソルビトール | 200 | 200 |
| 食塩 | 0.6 | 0.6 |

b) 製造方法：約90℃に加熱した精製水約0.6リットルに、表7の処方量の酒石酸またはクエン酸を溶解し、次いでD-ソルビトール、食塩及びグルコン酸カルシウムを溶解した。これにポリエチレングリコール400に溶解した安息香酸を加え、放冷後、塩酸あるいは水酸化ナトリウムでpHを4.0に調整し、精製水で全量1リットルとしたのち濾過してグルコン酸カルシウムをそれぞれ8w/v%含有する比較例1または2の経口

液剤を得た。

【0035】比較例3

特開平1-268638の記載に準じて、グルコン酸カルシウム10w/v%を含有する比較例3の液剤を調製した。

a) 処方：

【0036】

【表8】

| 11 | 12 |
|-----------------|------------------|
| 成分 | 液剤1リットル中の配合量 (g) |
| グルコン酸カルシウム | 100 |
| 安息香酸 | 0.1 |
| ポリエチレングリコール 400 | 5.0 |
| クエン酸 | 5.0 |
| D-ソルビトール | 200 |
| 食塩 | 0.6 |

b) 製造方法：約90℃に加熱した精製水約0.6リットルに、処方量のクエン酸を溶解し、D-ソルビトール、食塩及びグルコン酸カルシウムを溶解した。これに
 10 加え、放冷後、塩酸でpHを4.0に調整し、精製水で全量1リットルとしたのち濾過してグルコン酸カルシウムを10w/v%含有する比較例3の経口液剤を得た。